

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication : 2 731 707
(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)
(21) N° d'enregistrement national : 95 02864
(51) Int Cl⁶ : C 07 D 403/12, A 61 K 31/415(C 07 D 403/12, 235:14,
233:61)

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 13.03.95.

(30) Priorité :

(71) Demandeur(s) : SYNTHELABO SOCIETE ANONYME
— FR.

(43) Date de la mise à disposition du public de la demande : 20.09.96 Bulletin 96/38.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : Se reporter à la fin du présent fascicule.

(60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

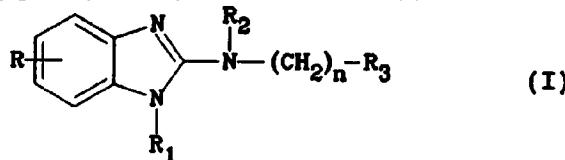
(72) Inventeur(s) : JEGHAM SAMIR, PURCELL THOMAS ANDREW, DEFOSSE GERARD et EVEN LUC.

(73) Titulaire(s) :

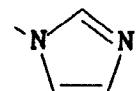
(74) Mandataire :

(54) DERIVES DE BENZIMIDAZOLE, LEUR PRÉPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE.

(57) Composés répondant à la formule (I)



soit un groupe

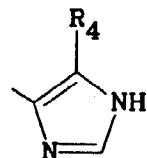


et n = 1 à 3,
sous forme de bases libres ou de sels d'addition à des acides pharmaceutiquement acceptables.
Application en thérapeutique.

dans laquelle R représente soit un atome d'hydrogène, soit un atome d'halogène, soit un groupe trifluorométhyle, soit un groupe (C₁-C₄)alcoxy, R₁ représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe (C₁-C₄)alkyle droit ou ramifié, soit un groupe phényle, soit un groupe phényl (C₁-C₄)alkyle,

R₂ représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe (C₁-C₄)alkyle,

R₃ représente soit un groupe



où R₄ est un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle,

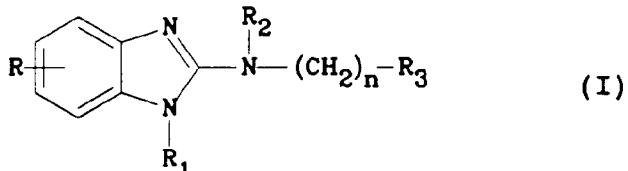
FR 2 731 707 - A1



La présente invention a pour objet des dérivés de benzimidazole, leur préparation et leur application en thérapeutique.

5 Les composés de l'invention répondent à la formule (I)

10

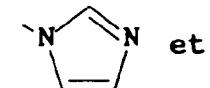
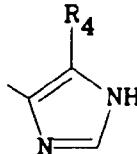


dans laquelle

R représente soit un atome d'hydrogène, soit un atome
15 d'halogène, soit un groupe trifluorométhyle, soit un groupe
(C₁-C₄)alcoxy,
R₁ représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe
(C₁-C₄)alkyle droit ou ramifié, soit un groupe phényle, soit
un groupe phényl(C₁-C₄)alkyle,
20 R₂ représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe
(C₁-C₄)alkyle,

25

R₃ représente soit un groupe où R₄ est un atome



n = 1 à 3.

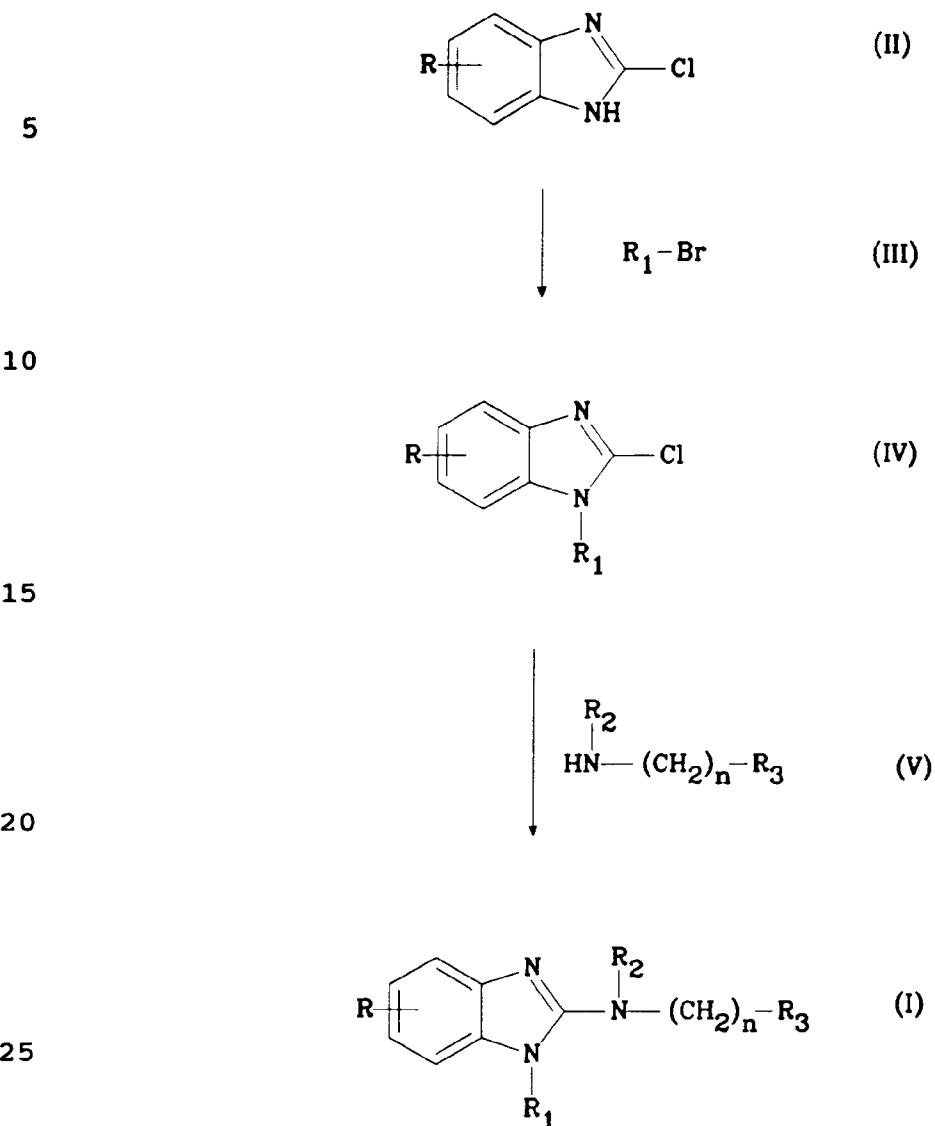
30 Les composés de l'invention peuvent exister sous forme de bases libres ou de sels d'addition à des acides pharmaceutiquement acceptables.

Conformément à l'invention les composés de formule (I)

35 peuvent être synthétisés selon le schéma 1.

On fait réagir un composé de formule (II) dans laquelle R est tel que défini précédemment, avec un composé de formule (III) dans laquelle R₁ est tel que défini précédemment et on obtient

Schéma 1



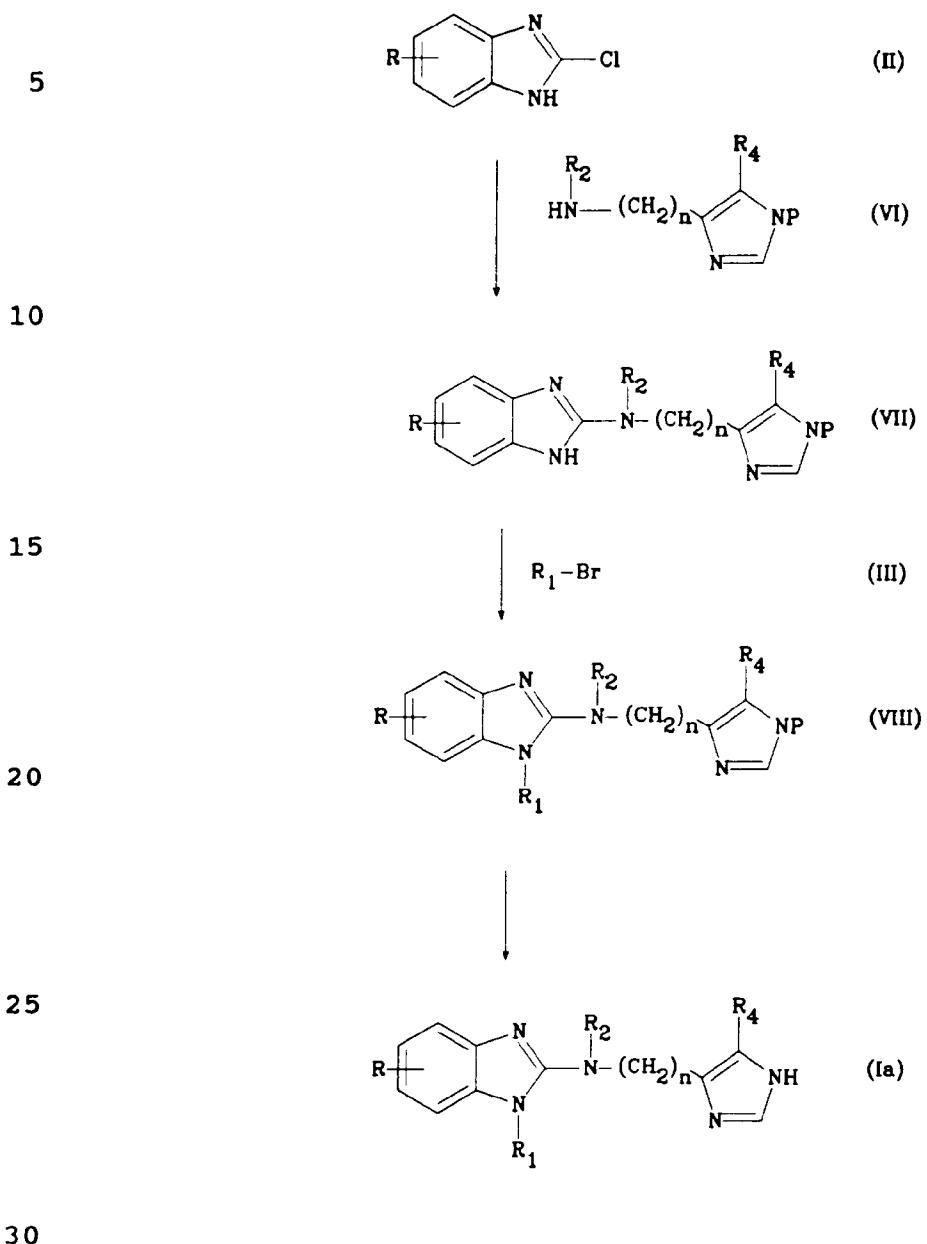
un composé de formule (IV) que l'on fait réagir avec un composé de formule (V) dans laquelle R_2 , R_3 et n sont tels que définis précédemment pour obtenir un composé de formule (I).

Les composés de l'invention pour lesquels R₃ représente un

35 groupe  où R_4 est tel que défini précédemment

répondent à la formule (Ia) et peuvent également être synthétisés selon le schéma 2.

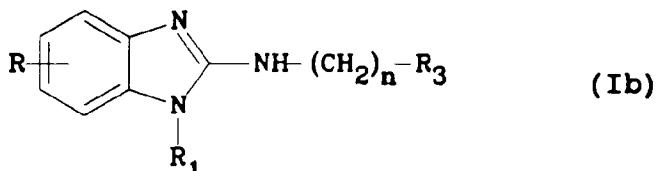
Schéma 2



On fait réagir un composé de formule (II) avec un composé de formule (VI) dans laquelle R₂, R₄ et n sont tels que définis précédemment et P représente un groupe protecteur tel que par exemple le groupe triphényleméthyle, pour obtenir un composé de formule (VII) que l'on fait réagir avec un composé de formule (III) pour obtenir un composé de formule (VIII) dans laquelle R, R₁, R₂, R₄, P et n sont tels que définis

précédemment, composé que l'on traite en milieu acide pour former un composé de formule (Ia).

Les composés selon l'invention pour lesquels R₂ représente un
5 atome d'hydrogène répondent à la formule (Ib)



10

et peuvent être synthétisés par condensation d'un acide de formule HOOC-(CH₂)_n-R₃, dans laquelle R₃ et n sont tels que définis précédemment avec le 2-aminobenzimidazole correspondant.

15

Les composés de départ sont décrits dans la littérature ou peuvent être préparés selon des méthodes qui y sont décrites ou qui sont connues de l'homme du métier.

20 Ainsi le N-méthyl-1*H*-imidazole-4-propanamide est synthétisé selon la méthode décrite dans la demande de brevet européen EP 0320455.

Les exemples suivants illustrent la préparation de certains
25 composés conformément à l'invention.

Les microanalyses élémentaires et les spectres IR et RMN confirment la structure des composés obtenus.

Les numéros des composés exemplifiés renvoient à ceux du tableau donné plus loin qui illustre les structures et les
30 propriétés chimiques de quelques composés selon l'invention.
Les rapports entre parenthèses correspondent au rapport acide:base.

Exemple 1 (composé no 7)

(E)-but-2-ènedioate de *N*-[3-(1*H*-imidazol-1-yl)propyl]-1-(1-méthyléthyl)-1*H*-benzimidazol-2-amine (2:1)

5 1.1. 2-chloro-1-(1-méthyléthyl)-1*H*-benzimidazole

A 27 g (0,177 mole) de 2-chloro-1*H*-benzimidazole, on ajoute 18,4 ml (0,194 mole) de 2-bromopropane, 460 g de carbonate de potassium et 400 ml de diméthylsulfoxyde. On chauffe le mélange pendant 4 heures à 60 °C puis on le jette sur un mélange eau + glace. On extrait par de l'éther, on laisse décanter et on recueille la phase organique. On la lave par une solution saturée de chlorure de sodium, on sèche sur sulfate de magnésium et on concentre à sec. On purifie le résidu ainsi obtenu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange cyclohexane:acétate d'éthyle (80:20).

On obtient 17 g de produit que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

20 1.2. (E)-but-2-ènedioate de *N*-[3-(1*H*-imidazol-1-yl)propyl]-1-(1-méthyléthyl)-1*H*-benzimidazol-2-amine

A 1,94 g (0,01 mole) de 2-chloro-1-(1-méthyléthyl)-1*H*-benzimidazole, on ajoute 3,75 g (0,03 mole) de 1*H*-imidazole-1-propanamine puis on chauffe le mélange au bain d'huile à 140-150 °C pendant 3 heures. A la fin de la réaction, on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane:méthanol:ammoniaque (90:10:1).

On obtient 2,3 g de produit sous forme de base.

30 On prépare le (E)-but-2-ènedioate dans un volume minimum d'isopropanol en ajoutant 2,3 g (8,1 mmoles) de base à 1,88 g (16 mmoles) d'acide fumrique. On recueille le précipité, on le filtre et on recristallise dans l'isopropanol.

On obtient 3,2 g de produit sous forme d'(E)-but-2-ènedioate

35 Point de fusion = 102-104 °C

Exemple 2 (composé no 8)

N-méthyl-1-(1-méthyléthyl)-*N*-[(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)méthyl]-1*H*-benzimidazol-2-amine

5 2.1. *N*-méthyl-*N*-[(5-méthyl-1-(triphenylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl)méthyl]-1*H*-benzimidazol-2-amine

2.1.1. *N*,5-diméthyl-1-(triphenylméthyl)-1*H*-imidazol-4-méthanamine

On met 6,25 g (18 mmoles) de 5-méthyl-1-(triphenylméthyl)-1*H*-imidazol-4-carboxaldéhyde en solution dans 120 ml de méthanol puis on ajoute 7 g de chlorhydrate de diméthylamine. On laisse le mélange sous agitation à la température ambiante pendant une heure, on le refroidit à 0 °C et on ajoute 1,2 g (19 mmoles) de cyanoborohydrure de sodium. On laisse alors le milieu réactionnel pendant 2 heures sous agitation à la température ambiante, on ajoute 80 ml d'eau et on laisse le mélange sous agitation pendant 30 minutes à cette température. Ensuite on le refroidit à 0 °C et on ajoute 20 ml d'acide chlorhydrique. On laisse alors la température du milieu réactionnel revenir à la température ambiante, on le laisse 1 heure sous agitation puis on ajuste le pH à 9 en ajoutant par petites portions du carbonate de potassium. On ajoute alors de l'acétate d'éthyle, on recueille la phase organique, on la lave avec de l'eau et on la sèche sur du sulfate de magnésium. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane:méthanol:ammoniaque (90:10:1).

On obtient 3,5 g de produit que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

30

2.1.2. *N*-méthyl-*N*-[(5-méthyl-1-(triphenylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl)méthyl]-1*H*-benzimidazol-2-amine

On chauffe à 80 °C pendant 8 heures un mélange de 1,65 g (4,5 mmoles) de *N*,5-diméthyl-1-(triphenylméthyl)-1*H*-imidazol-4-méthanamine et de 0,686 g (4,6 mmoles) de 2-chloro-1*H*-benzimidazole dans 0,9 ml d'alcool isoamylique. On ajoute du dichlorométhane puis on lave successivement par une solution aqueuse légèrement alcaline et par une solution saturée de chlorure de sodium. On sèche sur sulfate de magnésium et on

concentre à sec. On obtient 1,6 g de produit que l'on purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane:méthanol (95:5).

On obtient 0,9 g de produit que l'on utilise tel quel dans
5 l'étape suivante.

2.2. *N*-méthyl-1-(1-méthyléthyl)-*N*-[(5-méthyl-1-(triphenylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl)méthyl]-1*H*-benzimidazol-2-amine

Dans 10 ml de *N,N*-diméthylformamide contenant 0,098 g d'hydrure de sodium à 50 %, on ajoute goutte à goutte une solution de 0,9 g (1,94 mmoles) de *N*-méthyl-*N*-[(5-méthyl-1-(triphenylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl)méthyl]-1*H*-benzimidazol-2-amine dans 10 ml de *N,N*-diméthylformamide. On laisse sous agitation pendant 1 heure à la température ambiante, on
10 ajoute 0,19 ml (2,04 mmoles) de 2-bromopropane et on porte le milieu réactionnel à 50-60 °C. On le laisse à cette température pendant 4 heures puis à la température ambiante pendant une nuit. Ensuite on jette le milieu réactionnel sur de l'eau, on extrait par de l'éther et on recueille la phase
15 organique. On la lave par une solution saturée de chlorure de sodium, on la sèche sur sulfate de magnésium et on concentre à sec.
20

On obtient 0,9 g de produit que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

25

2.3. *N*-méthyl-1-(1-méthyléthyl)-*N*-[(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)méthyl]-1*H*-benzimidazol-2-amine

On chauffe à 100 °C pendant 3 heures une solution de 0,3 g (0,57 m mole) de *N*-méthyl-1-(1-méthyléthyl)-*N*-[(5-méthyl-1-(triphenylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl)méthyl]-1*H*-benzimidazol-2-amine dans un mélange contenant 5 ml d'acide acétique, 5 ml d'eau et 25 ml de tétrahydrofurane. Ensuite on jette le milieu réactionnel sur un mélange glace + eau puis on le porte à pH basique. On l'extract par de l'éther, on recueille
30 la phase organique, on la lave par une solution saturée de chlorure de sodium, on la sèche sur sulfate de magnésium et on la concentre à sec. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane:méthanol:ammoniaque (95:5:0,5). On cristal-
35

lise le produit dans l'éther de pétrole.

On obtient 50 mg de produit sous forme de cristaux.

Point de fusion = 144 °C

5 Exemple 3 (composé no 9)

éthanedioate de *N*-[3-(1*H*-imidazol-4-yl)propyl]-*N*-méthyl-1-(1-méthylethyl)-1*H*-benzimidazol-2-amine (2:1)

3.1 *N*-méthyl-1*H*-imidazole-4-propanamine

10 3.1.1. acide 1*H*-imidazole-4-propanoïque

Dans un appareil de Parr, on place 20 g (0,145 mole) d'acide 3-(1*H*-imidazol-4-yl)prop-2-énoïque, 300 ml d'acide acétique et du palladium sur charbon à 10 %. On réduit le mélange à la température ambiante à une pression de 0,35 MPa, puis on le filtre. On évapore le solvant et on reprend le résidu par 50 ml d'éthanol bouillant. On refroidit le mélange, on l'essore, on le lave à l'alcool et on le sèche sous vide. On obtient 19,5 g de produit que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

20 Point de fusion = 205 °C

3.1.2 *N*-méthyl-1*H*-imidazole-4-propanamide

On chauffe pendant 2 heures à la température de reflux 14 g (0,1 mole) d'acide 1*H*-imidazole-4-propanoïque dans 11 ml de chlorure de thionyle puis on filtre le milieu réactionnel sous vide. On reprend le résidu par 65 ml de *N,N*-diméthyl-formamide et on agite à la température ambiante jusqu'à dispersion. On refroidit alors le mélange à -10, -15 °C avec de la neige carbonique puis on introduit 12 g (0,08 mole) de méthanimine par petites portions en 2 heures. On laisse la température du milieu revenir à la température ambiante puis on le laisse sous agitation à cette température pendant une nuit. Ensuite on évapore le solvant sous vide et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant successivement par un mélange dichlorométhane: méthanol:ammoniaque (90:10:1) puis par un mélange dichlorométhane:méthanol:ammoniaque (85:15:1,5). On recristallise le produit dans l'isopropanol. On obtient 5,5 g de produit que l'on utilise tel quel dans

l'étape suivante.

Point de fusion = 174 °C

3.1.3. *N*-méthyl-1*H*-imidazole-4-propanamine

5 A une suspension de 1,7 g (0,045 mole) d'hydrure de lithium et d'aluminium dans le tétrahydrofurane, on ajoute 5,3 g (0,035 mole) de *N*-méthyl-1*H*-imidazole-4-propanamide et on porte le mélange à la température de reflux pendant 30 heures. A la fin de la réaction, on refroidit le milieu 10 réactionnel au bain de glace et on ajoute 5 ml d'eau et 3,4 ml d'une solution de soude 10 N. On filtre le précipité et on concentre le filtrat sous vide.
On obtient 4,6 g de produit que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

15

3.2. éthanedioate de *N*-(2-(1*H*-imidazol-4-yl)propyl)-*N*-méthyl-1-(1-méthylethyl)-1*H*-benzimidazol-2-amine

On chauffe à 120 °C pendant 26 heures un mélange contenant 0,485 g (2,5 mmoles) de 2-chloro-1-(1-méthylethyl)-1*H*-benzimidazole, 0,7 g (5 mmoles) de *N*-méthyl-1*H*-imidazole-4-propanamine et 4 ml d'alcool isoamylique puis on évapore le solvant. On reprend le résidu par un mélange d'eau, de soude concentrée et de dichlorométhane, on recueille la phase organique et on évapore à sec. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane:méthanol:ammoniaque (95:5:0,5).
On obtient 0,45 g de produit sous forme de base.
On prépare l'éthanedioate dans des conditions classiques.

Point de fusion = 158 °C

30

Exemple 4 (composé no 12)

(Z)-but-2-ènedioate de *N*-méthyl-*N*-(2-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)éthyl)-1-phényl-1*H*-benzimidazol-2-amine (2:1)

35 4.1 *N*,5-diméthyl-1*H*-imidazole-4-propanamine

4.1.1. 4-méthyl-1*H*-imidazole-5-carboxaldéhyde

On dissout 106 g (0,71 mole) de 4-méthyl-1*H*-imidazole-5-méthanol dans un mélange contenant 226 g d'une solution d'acide nitrique à 65 % et 113 ml d'eau, et on chauffe le

milieu réactionnel pendant 2 heures à 50 °C puis pendant 4 heures à 80 °C. On le refroidit à 0 °C, on ajoute 90 ml d'une solution de soude à 50 % et on agite le mélange pendant 2 heures à 0 °C sous azote. On l'essore, on ajoute 50 ml 5 d'eau glacée et on le sèche à l'étuve sur pentoxyde de phosphore.

On obtient 42 g de produit que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

Point de fusion = 152 °C

10

4.1.2. 3-(4-méthyl-1*H*-imidazol-5-yl)-prop-2-énoate d'éthyle
 Dans un ballon on place 71,3 ml (0,38 mole) d'une solution de méthylate de sodium 5,35 N puis on le refroidit au bain de glace. Ensuite on ajoute en 15 minutes, une solution tiédie 15 contenant 85,5 g (0,381 mole) de (diéthoxyphosphinyl)acétate d'éthyle et 42 g (0,381 mole) de 4-méthyl-1*H*-imidazole-5-carboxaldéhyde dans 380 ml d'éthanol. On porte le mélange à 60 °C pendant 16 heures, on le refroidit et on l'acidifie à pH 1 avec du gaz chlorhydrique. On ajoute alors de l'éther, 20 on filtre le milieu réactionnel et on le lave avec un mélange éthanol:éther (50:50). On le sèche et on cristallise le produit dans 300 ml d'éthanol bouillant.

On obtient 23 g de produit que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

25 Point de fusion = 210-214 °C

4.1.3. acide 3-(4-méthyl-1*H*-imidazol-5-yl)-prop-2-énoïque
 On chauffe à la température de reflux, pendant 1,5 heures 23 g (0,106 mole) de 3-(4-méthyl-1*H*-imidazol-5-yl)-prop-2-30 énoate d'éthyle en solution dans 110 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 6 N. On refroidit le milieu réactionnel au bain de glace, on l'essore et on le met en suspension dans 40 ml d'eau. Au bain de glace, on ajuste le pH du milieu réactionnel à 5,4 puis on l'essore et on le sèche.
 35 On obtient 11,4 g de produit que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

Point de fusion = 220 °C

4.1.4. acide 4-méthyl-1*H*-imidazole-5-propanoïque

On dissout 17,7 g (0,116 mole) d'acide 3-(4-méthyl-1*H*-imidazol-5-yl)-prop-2-énoïque dans 240 ml d'acide acétique et on l'hydrogène en présence de palladium sur charbon à une

5 pression de 0,35 MPa pendant 2 heures à la température ambiante. On filtre le catalyseur, on évapore le solvant à sec et on reprend le résidu dans l'alcool. On ajoute de l'éther, on triture le mélange jusqu'à cristallisation, on l'essore, on le lave à l'éther et on le sèche sous vide.

10 On obtient 15,5 g de produit que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

Point de fusion = 198-200 °C

4.1.5. *N,N*-diméthyl-1*H*-imidazole-5-propanamide

15 A une suspension de 1,54 g (0,01 mole) d'acide 4-méthyl-1*H*-imidazole-5-propanoïque dans 40 ml de tétrahydrofurane, on ajoute 2 g (0,01 mole) de *N,N'*-carbonyldiimidazole et on porte le mélange à 60 °C. Ensuite on refroidit le milieu réactionnel au bain de glace, on ajoute 1,8 g (0,06 mole) de méthanimine et on laisse le mélange sous agitation au bain de glace pendant 4 heures. On le filtre, on le lave deux fois à l'éther et on le sèche sous vide à 180 °C.

20 On obtient 1,1 g de produit que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

25 Point de fusion = 135 °C

4.1.6. *N,N*-diméthyl-1*H*-imidazole-5-propanamine

A une suspension de 2,1 g (0,055 mole) d'hydrure de lithium et d'aluminium dans 120 ml de tétrahydrofurane, on ajoute, au 30 bain de glace, 7,1 g (0,043 mole) de *N,N*-diméthyl-1*H*-imidazole-5-propanamide puis on laisse la température du milieu réactionnel revenir à la température ambiante. Ensuite on porte le mélange à la température de reflux pendant 30 heures, on l'hydrolyse au bain de glace avec 7 ml d'eau et 5 ml 35 d'une solution de soude 10 N puis on laisse la température du milieu réactionnel revenir à la température ambiante. On le filtre, on le lave avec du tétrahydrofurane et on évapore le solvant sous vide.

On obtient 6,4 g de produit que l'on utilise tel quel dans

l'étape suivante.

4.2. (*Z*)-but-2-ènedioate de *N*-méthyl-*N*-[2-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)éthyl]-1-phényl-1*H*-benzimidazol-2-amine

5 On porte à 120 °C pendant 24 heures un mélange de 0,75 g (5 mmoles) de *N*,5-diméthyl-1*H*-imidazole-5-propanamine et de 0,6 g (2,5 mmoles) de 2-chloro-1-phényl-1*H*-imidazole en solution dans 4 ml d'alcool isoamylique. On évapore le solvant à sec et on purifie le résidu par chromatographie sur 10 colonne de gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane:méthanol:ammoniaque (95:5:0,5).
On obtient le produit sous forme de base.
On prépare le (*Z*)-but-2-ènedioate dans des conditions classiques.

15 Point de fusion = 144 °C

Exemple 5 (composé no 5)

N-[3-(1*H*-imidazol-4-yl)propyl]-1-(1-méthylethyl)-1*H*-benzimidazol-2-amine

20

5.1. *N*-[1-(1-méthylethyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-1*H*-imidazole-4-propanamide

5.1.1. 1-(1-méthylethyl)-1*H*-benzimidazol-2-amine
On place dans un appareil de Parr, 11 g (0,061 mole) de 25 *N*-(1-méthylethyl)-2-nitrobenzèneamine en solution dans 160 ml d'éthanol absolu. On réalise une hydrogénéation catalytique en présence de Nickel de Raney à la température ambiante sous une pression de 0,35 MPa pendant 2 heures. On filtre le catalyseur, on le lave avec de l'éthanol, on récupère le 30 filtrat et on évapore le solvant à sec. On dissout le résidu dans 15 ml de dichlorométhane et on l'ajoute goutte à goutte, sous atmosphère inerte, à une solution de 8,4 g (0,079 mole) de bromure de cyanogène dans 40 ml de dichlorométhane refroidie dans un bain eau-glace. On laisse la température du 35 mélange remonter à la température ambiante et on laisse sous agitation pendant 2 heures à cette température. Ensuite on évapore le solvant à sec, on reprend le résidu par de l'eau glacée et on alcalinise le milieu avec de la soude. On filtre le précipité obtenu et on le lave à l'eau.

On obtient 9,1 g de produit que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

Point de fusion = 185 °C

5 5.1.2. *N*-[1-(1-méthyléthyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-1*H*-imidazole-4-propanamide

Une solution contenant 11 g (0,078 mole) d'acide 1*H*-imidazole-4-propanoïque, 14,1 g (0,086 mole) de *N,N'*-carbo-nyldiimidazole dans 300 ml de tétrahydrofurane est agitée

10 pendant 36 heures à la température ambiante. On évapore le solvant, on extrait par du dichlorométhane, on recueille la phase organique, on la sèche et on évapore. On reprend le résidu par de l'eau et on cristallise le produit dans l'éther. On essore le produit, on le lave à l'eau et à
15 l'éther et on le purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane: méthanol:ammoniaque (90:10:1).

On obtient 8,7 g de produit que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

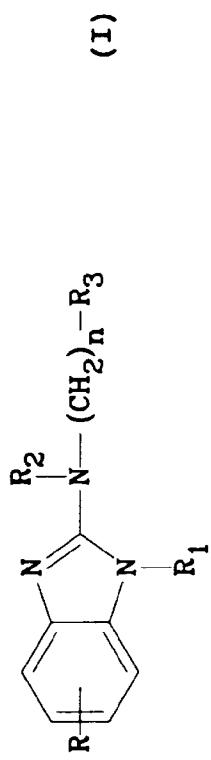
20 Point de fusion = 198 °C

5.2. *N*-[3-(1*H*-imidazol-4-yl)propyl]-1-(1-méthyléthyl)-1*H*-benzimidazol-2-amine

A une suspension de 0,65 g (0,017 mole) d'hydrure de lithium
25 et d'aluminium dans 100 ml de tétrahydrofurane, on ajoute 2,97 g (0,01 mole) de *N*-[1-(1-méthyléthyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-1*H*-imidazole-4-propanamide puis on porte le mélange à 60 °C au bain d'huile pendant 3 heures. On refroidit le milieu réactionnel à 0 °C puis on ajoute lentement de l'eau.
30 On filtre le mélange, on lave par du tétrahydrofurane et on évapore le filtrat. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane:méthanol:ammoniaque (95:5:0,5). On cristallise le produit dans un mélange alcool:éther.
35 On obtient 1,7 g de produit.

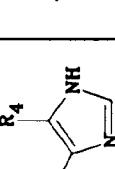
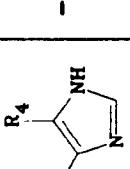
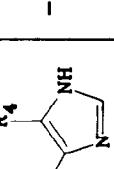
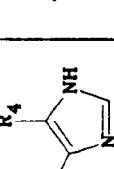
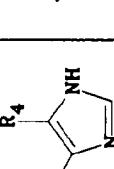
Point de fusion = 203-205 °C

Tableau



No	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	n	Sel	F (°C)
1	-H	-H	-H		-H	3	mal. (2:1)	170-172
2	-H	-H	-CH ₃		-H	3	mal. (2:1)	162
3	-H	-H	-CH ₃		-CH ₃	3	mal. (2:1)	176-178
4	-H	-H	-CH(CH ₃) ₂		-H	2	chlor. (2:1) (désolvatation)	170-174

No	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	n	sel.	F (°C)
5	-H	-CH(CH ₃) ₂	-H		-H	3	-	203-205
6	-H	-CH(CH ₃) ₂	-H		-CH ₃	3	fum.	178-182
7	-H	-CH(CH ₃) ₂	-H		-	3	fum. (2:1)	102-104
8	-H	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃		-CH ₃	1	-	144
9	-H	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃		-H	3	ox. (2:1)	158
10	-H	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃		-CH ₃	3	mal. (2:1)	142

No	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	n	Sel	F (°C)
11	-H	-C ₆ H ₅	-CH ₃		-H	3	mal. (2:1)	160
12	-H	-C ₆ H ₅	-CH ₃		-CH ₃	3	mal. (2:1)	144
13	-H	-CH ₂ C ₆ H ₅	-H		-CH ₃	3	-	232-234
14	5-CF ₃	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃		-H	3	ox.	168-170
15	5-OCH ₃	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃		-H	3	ox.	137

Dans la colonne "Sel" : (x:y) signifie x moles d'acide pour y moles de base ; l'absence de toute mention signifie que le composé est à l'état de base ; "chlor." représente le chlorhydrate, "fum." représente le fumarate [(E)-but-2-ènedioate], "mal." représente le maléate [(Z)-but-2-ènedioate] et "ox" représente l'oxalate (éthanediolate).

Les composés de l'invention ont fait l'objet d'essais pharmaco-
logiques qui ont montré leur intérêt comme substances
actives en thérapeutique.

- 5 Ainsi ils ont été testés quant à leurs effets inhibiteurs de la liaison de la [³H]quipazine avec les récepteurs sérotoninergiques de type 5-HT₁, présents dans le cortex cérébral du rat, selon une variante de la méthode décrite par Milburn et Peroutka (*J. Neurochem.*, 52, 1787-1792, 1989).
- 10 On utilise des rats mâles Sprague-Dawley, de 150 à 200 g, dans tous les essais. On en prélève le cortex cérébral et on l'homogénéise dans 20 volumes (poids/volume) de tampon Hepes 25 mM ou de tampon Hepes 25 mM contenant du chlorure de sodium (180 mM), du chlorure de calcium (2,5 mM), du chlorure de potassium (5 mM) et du chlorure de magnésium (1,2 mM) (pH=7,4), à l'aide d'un broyeur PolytronTM. Après centrifugation de la suspension pendant 10mn à 45000×g, on remet le culot en suspension dans le volume initial de tampon, contenant éventuellement 0,05% de Triton X-100TM, et on effectue
- 15 une première incubation de 30mn à 37°C. On effectue ensuite encore deux centrifugations comme précédemment décrit, et on reprend le culot final dans 11,7 volumes de tampon Hepes 25 mM à pH=7,4.
- 20 On détermine la liaison de la [³H]quipazine (51,6-69,8 Ci/mmol, New England Nuclear, Boston, Ma, USA) en faisant incuber 150 µl de la suspension membranaire avec le radioligand (0,8 nM) dans un volume final de 1 ml, pendant 30 min à 25°C, en absence ou en présence du composé à étudier. L'incubation a lieu en présence de 0,1 µM de paroxétine et de 1 µM de
- 25 kétansérine. La liaison non spécifique est déterminée en présence de 1 µM d'ondansetron. Après l'incubation, on dilue le mélange testé avec 5 ml de tampon Tris-HCl glacé 50 mM (pH=7,4 à 0°C). On collecte les membranes par filtration sur des filtres Whatman GF/BTM prétraités avec 0,05% de polyéthylèneimine, et on les lave avec trois volumes de 5 ml de tampon Tris-HCl glacé 50 mM.
- 30 La radioactivité retenue sur les filtres est mesurée par spectrométrie de scintillation liquide à une efficacité de 50 à 60%.

Les résultats s'expriment par la concentration (CI_{50}) de composé étudié qui inhibe 50% de la liaison de la [^3H]quipazine, déterminée par une méthode graphique ou mathématique. Les composés de l'invention les plus actifs dans cet essai se 5 caractérisent par des CI_{50} inférieures à 1 nM (10^{-9}M).

Les composés de l'invention ont également été étudiés in vitro quant à leur affinité pour les récepteurs sérotoninergiques (5-HT₁) du striatum de cobaye, selon la méthode décrite 10 par Grossman C.J. et coll. *Br.J. Pharmacol.*, 109, 618-624, (1993).

On euthanasie des cobayes (Hartley, Charles River) pesant 300 à 400 g, on prélève rapidement les cerveaux et on excise les striata que l'on congèle à 80 °C. Le jour de l'expérience, on décongèle les tissus à 4 °C dans 33 volumes de tampon Hépès-NaOH (50 mM, pH 7,4 à 20 °C) et on les homogénéise à l'aide d'un broyeur Polytron® (position 7 pendant 20 sec). On centrifuge l'homogénat à 48000 g pendant 10 minutes et on récupère le culot. On le lave par remise en suspension, 15 20 homogénéisation et centrifugation dans les mêmes conditions que précédemment. On remet le culot final en suspension dans le tampon Hépès-NaOH (30 mg de tissu/ml).

On incube 100 µl (200 µg de protéines) de la suspension membranaire ainsi obtenue, pendant 120 minutes à 0 °C, en 25 présence de 0,1 nM de [^3H]GR118808 (activité spécifique 80-85 Ci/mmol, Amersham), dans un volume final de 1 ml de tampon Hépès-NaOH (50 mM, pH 7,4) en présence ou en l'absence de composés à tester. On arrête l'incubation par filtration 30 en utilisant des filtres Whatman GF/B préalablement traités avec du polyéthylènediimine à 0,1 %. On rince chaque tube avec 4 ml de tampon froid (0 °C) puis on filtre de nouveau. La liaison non spécifique est déterminée en présence de 30 µM de sérotonine.

35 La liaison spécifique représente 90% de la radioactivité totale récupérée sur le filtre.

La radioactivité retenue sur les filtres est déterminée par scintigraphie liquide.

Pour chaque concentration de composés étudiés, on détermine

le pourcentage d'inhibition de la liaison spécifique du [³H]GR118808 puis la concentration de composé qui inhibe 50 % de cette liaison spécifique (CI₅₀).

5 Les composés de l'invention les plus actifs dans cet essai se caractérisent par des CI₅₀ inférieures à 0,7 μM.

Les résultats des essais biologiques montrent que les com-

10 posés de l'invention sont des ligands des récepteurs sérotoninergiques. Comme montré ci-dessus, ils ont en particulier une interaction avec les récepteurs de types 5-HT₂ et 5-HT₄.

Ils peuvent donc être utilisés pour le traitement et la prévention des désordres dans lesquels les récepteurs sérotoninergiques sont impliqués, tels que nausées et vomissements, par exemple consécutifs à un traitement antitumoral ou à l'administration d'un anesthésique ; troubles du système nerveux central tels que la schizophrénie, la manie,

20 l'anxiété et la dépression ; troubles de la cognition tels que la démence sénile ou présénile d'Alzheimer ; dyskinésie, douleurs, migraines et maux de tête ; troubles de la dépendance ou du sevrage d'alcool ou de drogues ; troubles de la fonction gastrointestinale tels que dyspepsie, ulcère

25 peptique, aigreurs d'estomac, douleurs abdominales, troubles moteurs intestinaux, colon irritable, diarrhées, constipation, flatulences ; troubles du système cardiovasculaire, troubles du système urinaire tels que incontinence urinaire, dysurie, rétention urinaire et troubles respiratoires.

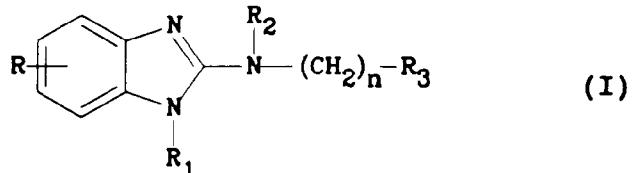
30

A cet effet ils peuvent être présentés sous toutes formes appropriées à l'administration orale ou parentérale, telles que comprimés, dragées, gélules, capsules, suspensions ou solutions buvables ou injectables, etc. en association avec des excipients convenables, et dosées pour permettre une administration de 0,01 à 10 mg/kg de 1 à 3 fois par jour.

Revendications

1. Composés répondant à la formule (I)

5



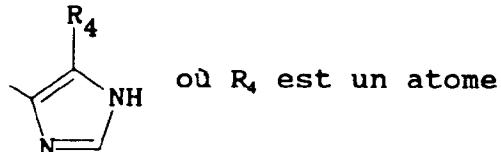
10

dans laquelle

R représente soit un atome d'hydrogène, soit un atome d'halogène, soit un groupe trifluorométhyle, soit un groupe (C₁-C₄)alcoxy,

15 R₁ représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe (C₁-C₄)alkyle droit ou ramifié, soit un groupe phényle, soit un groupe phényl(C₁-C₄)alkyle,
R₂ représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe (C₁-C₄)alkyle,

20

R₃ représente soit un groupe

25

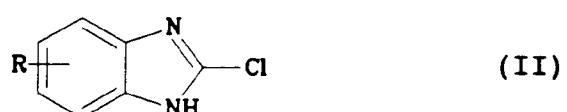
d'hydrogène ou un groupe méthyle, soit un groupe et

n = 1 à 3,

sous forme de bases libres ou de sels d'addition à des acides pharmaceutiquement acceptables.

30 2. Procédé de préparation des composés selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (II)

35

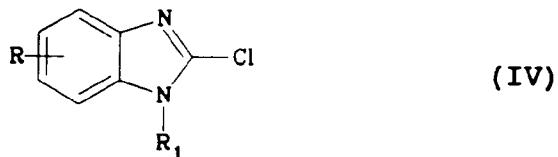


dans laquelle R est tel que défini dans la revendication 1, avec un composé de formule (III)

R_1 -Br

(III)

dans laquelle R_1 est tel que défini dans la revendication 1
 5 pour obtenir un composé de formule (IV)



10

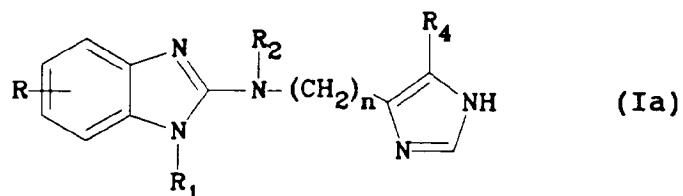
que l'on fait réagir avec un composé de formule (V)



15

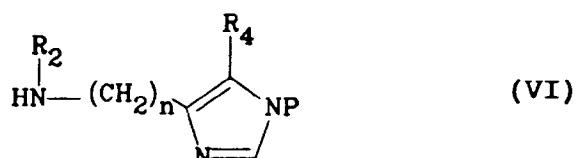
dans laquelle R_2 , R_3 et n sont tels que définis dans la revendication 1 pour former un composé de formule (I).

3. Procédé de préparation des composés de formule (Ia) selon
 20 la revendication 1



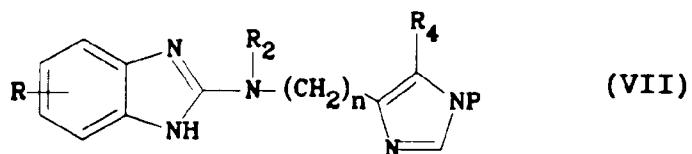
25

dans laquelle R , R_1 , R_2 , R_4 et n sont tels que définis dans la revendication 1,
 procédé caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de
 30 de formule (II) avec un composé de formule (VI)



35

dans laquelle R_2 , R_4 et n sont tels que définis dans la revendication 1 et P représente un groupe protecteur, pour obtenir un composé de formule (VII)

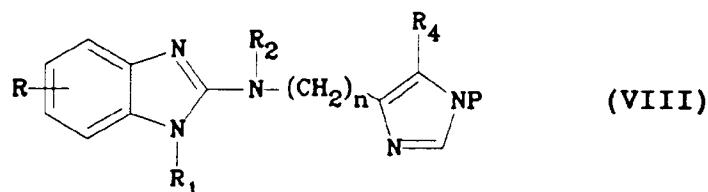


5

que l'on fait réagir avec un composé de formule (III)



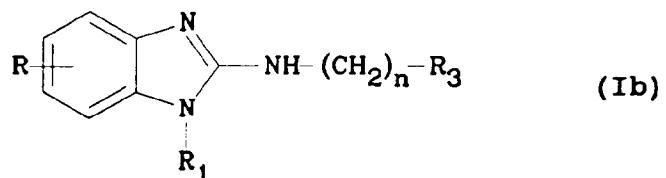
10 et on obtient un composé de formule (VIII)



15

dans laquelle R , R_1 , R_2 , R_4 , P et n sont tels que définis dans la revendication 1, composé que l'on traite en milieu acide pour obtenir un composé de formule (Ia).

20 4. Procédé de préparation des composés de formule (Ib) selon la revendication 1,



25

dans laquelle R , R_1 , R_3 et n sont tels que définis dans la revendication 1,

procédé caractérisé en ce que l'on fait réagir un acide de 30 formule $\text{HOOC-(CH}_2)_n\text{-R}_3$ dans laquelle R_3 et n sont tels que définis dans la revendication 1 avec le 2-aminobenzimidazole correspondant.

5. Médicament caractérisé en ce qu'il contient un composé 35 selon la revendication 1.

6. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient un composé selon la revendication 1 en association avec tout excipient pharmaceutiquement acceptable.

RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIREétabli sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

2731707

N° d'enregistrement
nationalFA 512663
FR 9502864

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée	
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A	EP-A-0 507 650 (SYNTHELABO) * le document en entier * ---	1,5	
A	EP-A-0 591 026 (SYNTHELABO) * le document en entier * ---	1,5	
A	EP-A-0 512 939 (FABRICA ESPANOLA DE PRODUCTOS QUIMICOS Y FARMACEUTICOS, S.A. (FAES)) * le document en entier * ---	1,5	
A	EP-A-0 628 549 (FABRICA ESPANOLA DE PRODUCTOS QUIMICOS Y FARMACEUTICOS, S.A. (FAES)) * le document en entier * ---	1,5	
A	EP-A-0 144 101 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.) * page 1 * -----	1,5	
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CI.6)	
		C07D A61K	
1	Date d'achèvement de la recherche	Examinateur	
EPO FORM 1501/03/93 (P00C1)	23 Octobre 1995	Frelon, D	
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons A : membre de la même famille, document correspondant	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			